EXPERIMENTELLE THROMBENERZEUGUNG, VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN

Marion Gröber

1968

Aus der Abteilung für Experimentelle Chirurgie
(Leiter: Prof. Dr. R. Gottlob) der I. Chirurgischen Universitätsklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. P. Fuchsig)

EXPERIMENTELLE THROMBENERZEUGUNG, VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marion Gröber

aus

Leipzig

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.R.GOTTLOB
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.R.ZENKER
Dekan:	Prof.Dr.F.MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1968

M E I N E N E L T E R N

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0020

EINLEITUNG

RUDOLF VIRCHOW's klassische Trias

I. Veränderung im Blutgehalt

II. Verlangsamung des Blutflusses

III. Gefäßwandschädigung

umreißt die ursächlichen Faktoren, die zur Thrombose führen. Die Erforschung der Ätiologie der Thrombose und die Entwicklung prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen stützt sich auf die tier-experimentelle Erzeugung von Thromben. Hier werden Modelle benötigt, die möglichst weitgehend die klinisch vorkommenden Thromben imitieren und exakt reproduzierbar sind. Alle Thrombenmodelle gehen hinsichtlich der ursächlichen Faktoren auf die VIRCHOW'sche Trias zurück. Sie variieren aber in der Betonung der einzelnen Komponenten. Die folgenden Methoden wurden bisher zur experimentellen Thrombenerzeugung angewendet:

1. Vorübergehender Ausfall der Zirkulation (1), extrakorporale Zirkulation und Nebenschluß (2-4), Verlangsamung der Zirkulation durch Nervendurchtrennung (5;6), Gefäßincisionen und -nähte (7;8), Ligaturen und Klammern (EBERTH und SCHIMMELBUSCH 9).
2. Mechanisches Trauma (ZAHN 1o-12),
3. Einbringen von Fremdkörpern wie Polyäthylenröhrchen (13), Baumwollfäden (14) und Drahtlegierungen (15).

4. Injektion thrombosierender Substanzen, meist mit dem Anlegen von Ligaturen kombiniert

   a) Schlangengift (17), Äther (18;19) sowie hämolysiertes Blut (2o), aufgebrochene und ganze in-vitro-Gerinnsel (21;22)

   b) Sklerosierende Agentien
   Vaseline, Paraffin, Terpentinöl, Olivenöl, Rizinusöl, Karbolsäure, Silbernitrat (18;23-25), Natriummorrhuate (26-28) und Ethamolin (29)

   c) Colikulturen nach Sensibilisierung mit Colivakzinen (DIETRICH 3o;31)

   d) Änderung des Gehaltes an Gerinnungsfermenten
   Thrombin, zuerst angewendet von HOLDEN und Mitarbeitern (32-38;24;27), J 131 markiertes Fibrinogen mit Thrombin (39;4o), Thromboplastin (34;41) und homologes oder heterologes Serum (42-54;18)

5. Anlegen von elektrischem Strom (55-67).

Da heute besonders Fragen einer fibrinolytischen Thrombosebehandlung aktuell sind, wurden drei der gebräuchlichsten Methoden zur Thrombenerzeugung auf die Qualität der erzeugten Thromben und ihre Ähnlichkeit mit klinisch beobachteten Thromben geprüft. Es erfolgte die Thrombenerzeugung mit:

1. einem Verödungsmittel
2. homologem Serum
3. elektrischem Strom

ad 1) Verwendet werden in der Regel hypertone Lösungen, anionische Detergentien und freie Jod-Ionen enthaltende Lösungen. - Hier kam ein anionisches Detergens zur Anwendung.

ad 2) Innerhalb einer Vene eingeschlossenes, stagnierendes Blut kann wochenlang flüssig bleiben (47). Nicht die Stase allein, sondern erst das Zusammentreffen mit einem Stadium vorübergehender Hyperkoagulabilität führt zur Thrombose. Diese kann im Tierversuch durch Injektion von homologem Serum erzeugt werden (47;53).

ad 3) Beim normalen Blut-pH sind Erythrocyten, Leukocyten, Fibrinogen und andere Proteinkomponenten negativ geladen (56). ABRAMSON hat gezeigt, daß die geformten Blutelemente zum positiven Pol einer elektrophoretischen Zelle wandern (68-72). Normalerweise beträgt die Potentialdifferenz zwischen Gefäßadventitia und Gefäßintima 1 bis 5 Millivolt. Die Intima ist in Bezug auf die Adventitia negativ geladen (6o). Verletzungsströme bewirken eine Umkehr des transmuralen Potentials mit nachfolgender Thrombosierung ohne wesentliche pH-Änderung (6o;56). Wird ein elektrischer Strom an das Gefäß angelegt, um die normale Polarisation der Wand umzukehren, so bildet sich ein Thrombus unter der positiven Elektrode.

Material und Methoden

Alle Untersuchungen wurden an 15oo-2ooo g schweren Kaninchen (Rasse Gelbsilber) durchgeführt. Wegen der leichten Zugänglichkeit und ihrer besonderen Größe wurde die Vena jugularis externa gewählt. Da am Zusammenfluß der Vena facialis anterior und lateralis regelmäßig eine Klappe liegt, kann das Verhalten der Klappen hier ebenfalls studiert werden. Narkose mit Aether oder Chloralose-Urethan. Ausführung aller Arbeitsgänge unter sterilen Kautelen.

1. Verödungsmittel

Als anionisches Detergens kam Varicocid R zur Anwendung, das im wesentlichen aus den Na-Salzen der Lebertranfettsäuren besteht. Nach Freilegen der linken V. jug. ext. und Stauung mit einer Ligatur wurde die Vene mit einer feinen Kanüle punktiert und kopfwärts innerhalb von 3o sec. o,5 ccm Varicocid injiziert. Lösen der Ligatur unter gleichzeitiger Aspiration von o,5 ccm Varicocid-Blutgemisch. Nach dem Zurückziehen der Nadel wurde der Stillstand der Blutung aus dem Stichkanal unter

vorsichtigem Auflegen von Tupfern abgewartet. Die Strombehinderung durch vorübergehendes Stauen der Vene schien ausreichend zu sein, zumal schon nach dem Zurückziehen der Nadel aus dem Stichkanal die Gerinnung innerhalb des Gefäßes zu beobachten war. Nach 24 Stunden wurde die Vene mitsamt dem Thrombus entnommen.

2. Homologes Serum

a) Gewinnung von homologem Serum

Von einem gesunden Tier wurden durch Herzpunktion jeweils 4o ccm Blut gewonnen und in sterilen, mit physiologischer NaCl-Lösung gespülten Eprouvetten bei plus 4 Grad Celsius aufbewahrt. Nach 24 Stunden wurde das geronnene Blut zentrifugiert und das Serum abpipettiert.

b) Erzeugung des Serumthrombus

Präparation der rechten V. jug. ext. dircht unterhalb ihrer Gabelung. Injektion von 5 ccm homologem Serum in die linke, also contralaterale Ohrvene innerhalb von 2o Sekunden. 2o Sekunden nach Ende der Injektion, nach Verteilen des Serums im Kreislauf, wurde das präparierte Segment der V. jug. ext. zweifach über einer Schlinge aus rostfreiem Stahldraht ligiert (Abbildung 1). Nach weiteren 24 Stunden wurde die Vene mitsamt dem Thrombus entnommen.

3. Gleichstrom

(Herrn Doz. Dr. H. Jantsch, Abtlg. f. Physikal. Therapie der I. Chirurg. Univ.-Klinik, Wien, bin ich für elektrophysiologische Beratung zu besonderem Dank verpflichtet.)

a) Elektrode

Die Vene wurde, wie Abbildung 2 zeigt, manschettenförmig von der Elektrode umfaßt. Als innerste Schicht lag der Vene ein Filzstreifen an. Ein dünnes Kupferblech umgab den Filzstreifen so, daß die Ränder das Gefäß nicht berührten. Als äußerste Schicht wurde Handschuhgummi so angebracht, daß Kupferblech und Filz voll abgedeckt waren. Dadurch war die Elektrode gegenüber dem Gewebe isoliert. Zum Einleiten des Stromes war der Gummi an einer Stelle von einer schmalen Zunge des Kupferbleches perforiert. Hier wurde das Kabel angeschlossen. Der Filz wurde mit physiologischer NaCl-Lösung getränkt.

	Länge in cm	Breite in cm	Stärke in mm
Gummi	1o,o	1,8	o,2
Filz	8,o	1,6	1,4
Kupferblech	7,o	o,6	o,1
Kupferblechlasche	o,8	o,3	o,1

b) Stromquelle
Als Stromquelle diente eine Stimulette (Schuhfried, Wien), mit der ein Gleichstrom von 5 mA erzeugt wurde.

c) Erzeugung des elektrischen Thrombus
Nach Präparation der Vene wurde die positive Elektrode unter dem Gefäß durchgezogen und im erforderlichen Krümmungsradius mit einer Klemme fixiert. Die negative Elektrode wurde an der Vorderpfote als Nadelelektrode angebracht. Der Gleichstromkreis blieb 3o Minuten lang eingeschaltet. Während dieser Zeit wurde der Filz mehrfach mit physiologischer NaCl-Lösung benetzt. Nach 24 Stunden wurde die Vene mitsamt dem Thrombus entnommen.

Histologische Methoden

1. Schnitte
Es wurden 25 Thromben erzeugt. 6 Stück von jeder Schädigung wurden im Kryostaten geschnitten. Angewendete Färbemethoden sind die Haematoxylinfärbung, die Trichromfärbung nach GOLDNER kombiniert mit der Elasticafärbung nach WEIGERT und die Jaune-solide-Färbung nach WALLART (ROULET 73). Weiterhin wurden ungefärbte Schnitte im Phasenkontrast untersucht.

2. Endothelpräparate
Da über die Wirkung des Stromes auf Endothelien wenig bekannt ist, wurde mit der von GOTTLOB und ZINNER (74;75) beschriebenen Methode der Endothelversilberung untersucht, ob das Gefäßendothel unter dem Einfluß des elektrischen Stromes geschädigt wird. Die Anfärbung und Fixierung erfolgt in situ, also vor einer traumatischen Schädigung der Gefäße durch die Präparation.

Die Endothelien können von der Fläche her, in ihrem Zusammenhang beobachtet werden. 13 Kaninchen wurden operiert.

a) Einwirkung des Stromes
Nach Präparation der Vena cava caudalis im Bauchbereich wurden zwei der unter 3a) beschriebenen Elektroden an das Gefäß angelegt. Eine dieser beiden Elektroden diente immer nur als mechanische Kontrolle und war nicht in den Stromkreis eingeschaltet. Die andere Elektrode war an den Stromkreis angeschlossen. Zur Ableitung beziehungsweise Zufuhr des Stromes diente eine Nadelelektrode in einem der Hinterläufe. Als Stromquelle wurde das unter II. 3b) aufgeführte Gerät benutzt. Nun folgte die Kanülierung der Vena cava caudalis vom Thoraxbereich aus, wobei das Tier ad exitum kam, und Durchströmung der Vene mit RINGER-Lösung, sodaß das Blut völlig ausgewaschen war. Einschaltung des Stromes, wobei in einem Teil der Versuche die Gefäßelektrode als positive und in einem anderen Teil als negative gewählt wurde. Die Stromstärke betrug 5 mA, die Dauer des Stromflusses 1. 3,5 Minuten,
2. 3o,o Minuten. Hierbei wurde mehrfach benetzt.

b) Endothelversilberung
Sofort nach dem Abschalten des Stromes wurde das Gefäß mit einer 5 %igen Dextroselösung gespült, mit einer o,25 %igen Silbernitratlösung gefärbt, nochmals gespült und langsam eine 1o %ige Formalinlösung zur Fixierung der Endothelien perfundiert. Dann wurde sowohl das unter dem Stromkreis gelegene Segment der Vena cava caudalis als auch die mechanische Kontrolle und ein keiner Schädigung unterworfenes Segment präpariert. Die Gefäßsegmente wurden auf Korkstücke aufgespannt, 1o Minuten lang mit UV-Licht bestrahlt, in Glycerin aufgehellt und zwischen Objektträger und Deckglas in Glycerin eingebettet.

Befunde

1. Makroskopisch

Mit Varicocid wurde in allen Fällen eine Thrombosierung erreicht, die sich über die Punktionsstelle hinaus bis in die zuführenden Äste der V. jug. ext. erstreckte.

Überraschend massiv war die Thrombosierung nach Injektion von homologem Serum. Eine Thrombosierung der Vene fand sich nicht nur innerhalb des Gefäßabschnittes, der 24 Stunden lang ligiert war, sondern auch außerhalb dieser Gefäßstrecke, vor allem auf der peripheren Seite bis weit in die V. fac. ant. et lat.

Nach Einwirkung von elektrischem Strom wurde zweimal kein Thrombus und einmal nur ein sehr kleiner gefunden. Sonst waren die Thromben deutlich entwickelt, aber kleiner als die Manschette.

Makroskopisch sind alle untersuchten Thromben rot, unstrukturiert und von weicher Konsistenz.

2. Mikroskopisch

a) Der Varicocidthrombus (Abbildung 3)
Es ist ein überwiegend roter Thrombus mit dichten Fibrinnetzen und eingelagerten Erythrocyten; Leucocyten spärlich, stellenweise herdförmig; Trabekel nicht regelmäßig. Im Thrombus wenige und kleine weiße Areale. Oberfläche: Fibrinlamelle allein oder Fibrinlamelle mit Leucocytensaum (Fibrinlamellenmantel nach LUDWIG 78). Wandständig beziehungsweise in der Umgebung der Klappe finden sich sowohl rote als auch weiße Anteile. Die Gefäßwand ist zu ungefähr 7o % nekrotisch, ohne nachweisbare Kernfärbung. Bei der verbleibenden erhaltenen Venenwand sind ca. 2/3 des Wanderdothels geschädigt. Die Zerstörung des Endothels tritt in Form von Focalschäden auf. An allen Stellen, an denen die Gefäßwand beziehungsweise das Endothel geschädigt sind, ist der Kontakt des Thrombus mit der Wand intensiv. Stellen, an denen

der Thrombus nur lose anliegt, weisen meist normale Wand beziehungsweise ungeschädigtes Endothel auf. Sind Venenklappen in den Thrombus einbezogen, so ist auch ihr Endothel geschädigt. In einem der Fälle ist das Klappenendothel fetzig erhalten, hier ist der Kontakt des Thrombus nur lose. Die Gefäßwand ist in wechselnder Ausdehnung leukocytär infiltriert.

b) Der Serumthrombus (Abbildung 4)
Es ist ein gemischter Thrombus. Die Masse der roten Anteile ist nur wenig größer als die der weißen. Übergang zum Teil durch Fibrinlamellen deutlich abgrenzbar. Gerinnungsanteil: dichtes Fibrinnetz, stellenweise konzentrisch angeordnetes oder scholliges Fibrin; Erythrocytenseen, vereinzelte Leukocyten, Trabekel. Abscheidungsanteile: lockeres Fibrinnetz, vereinzelt Leukocyten, wenig Erytrocyten.
Oberfläche: Zum Teil Leukocytenwall. Wandständig beziehungsweise in der Umgebung der Klappe finden sich sowohl rote als auch weiße Anteile. Die Venenwand ist zu etwa 25 % nekrotisch. Bei der erhaltenen Wand ist das Wandendothel zu 2/3 geschädigt. Hier ist der Kontakt des Thrombus mit der Wand intensiv. Er kann aber auch lose sein oder der Thrombus liegt frei im Gefäß. Immer ist das Endothel an den Klappen erhalten, auch wenn der Thrombus zum Teil intensiven Kontakt hatte. Eine leukocytäre Infiltration der Gefäßwand ist immer in wechselnder Ausdehnung vorhanden.

c) Der elektrische Thrombus (Abbildung 5)
Es ist ein gemischter Thrombus. Massenmäßig überwiegen die roten Anteile (dichte Fibrinnetze, kompakt mit Erythrocyten angefüllt, Leukocyten diffus). Weiße Anteile deutlich abgrenzbar (grobmaschiges Fibrinnetz, Leukocyten, wenig Erythrocyten). Wandständig beziehungsweise in der Umgebung der Klappe finden sich sowohl rote als auch weiße Anteile. Die Gefäßwand ist zu ca. 2/3 nekrotisch und bei dem verbleibenden 1/3 ungeschädigter Venenwand sind nur etwa 1o % des Endothels erhalten. Der Kontakt des Thrombus mit der Venenwand ist überall intensiv. Bei einem der Präparate sind vier verschiedene Klappen in den Thrombus einbezogen, die alle ein vollkommen intaktes Endothel aufweisen. Die Gefäßwand ist stark leukocytär infiltriert.

Untersuchung des Endothels nach Einwirkung von elektrischem Strom

Es werden sowohl nach 3,5-minütiger als auch nach 3o-minütiger Stromeinwirkung, die der zur Thrombosierung aufgewendeten Zeit entspricht, keine Unterschiede zwischen dem Endothel unter der positiven Elektrode, der negativen Elektrode und der mechanischen Kontrolle gefunden. Bei allen Präparaten sind Areale mit gefärbten Kittlinien zu beobachten (Abbildung 6).

Vergleich der Thromben

Varicocidthrombus und elektrischer Thrombus sind überwiegend rot, der Serumthrombus annähernd zu gleichen Teilen rot und weiß. Prinzipielle und signifikante Unterschiede im Aufbau der verschiedenen Thrombenformen bestehen nicht. Dagegen finden sich Unterschiede im Kontakt zwischen Thrombus und Gefäßwand. Nur beim elektrischen Thrombus ist der Kontakt immer intensiv, bei allen anderen Thrombenarten wechselnd. Die Nekrosen in der Gefäßwand sind beim Varicocid- und beim elektrischen Thrombus hochgradig, beim Serumthrombus weniger deutlich (etwa 1/4 der Gefäßwand). Die Endothelien sind in der Regel ebenfalls hochgradig geschädigt. Hierbei fällt auf, daß vor allem beim Varicocid fokale Läsionen vorliegen, die von nahezu intakten Endothelstrecken durchbrochen werden.

Klappenschäden sind vor allem beim Varicocidthrombus hochgradig, bei den anderen Schädigungsgraden weniger deutlich oder fehlend.

Diskussion

Die hier erzeugten Thrombenmodelle lassen sich verschiedenen ursächlichen Faktoren der VIRCHOW'schen Trias zuordnen. Beim Varicocidthrombus steht die Gefäßwandschädigung im Vordergrund. Beim Serumthrombus besteht sowohl eine Veränderung im Blutgehalt der Gerinnungsfaktoren als auch eine Verlangsamung des Blutflusses (Stase). Es bleibt unklar, ob die Entstehung des elektrischen Thrombus primär durch die Gefäßwandschädigung oder durch die Gerinnung begünstigt wird.

Es ist überraschend, daß trotz der verschiedenen Angriffspunkte der Schädigung das histologische Bild wenig different ist und im einzelnen nicht den Erwartungen entspricht. Die Thromben sind durchweg gemischt. Der Varicocidthrombus ist vorwiegend rot, obwohl doch hier die Endothelläsion einen eher weißen Thrombus erwarten ließe. Das Bild des Serumthrombus bietet kein Vorherrschen der Gerinnungsanteile, sondern eine mehr gleichmäßige Verteilung von weiß und rot. Eher zu erwarten war das Überwiegen roter Anteile im Sinne einer schnellen Verfestigung der Blutsäule unter der Einwirkung des elektrischen Stromes.

Die Unterschiede zwischen den Thromben selbst sind nur graduell und nicht signifikant. Unterschiede finden sich erst bei der Betrachtung der Thromben im Zusammenhang mit der Gefäßwand und der in den Thrombus einbezogenen Klappen. Die Zerstörung des Klappenendothels bei Varicocid entspricht der Einwirkung des schädigenden Agens von innen her. Beim Serumthrombus ist das Endothel der Klappen erhalten. Das Vorhandensein normalen Endothels an den Klappen - im Gegensatz zur massiven Zerstörung der Gefäßwand - beim elektrischen Thrombus scheint der Einwirkung des schädigenden Agens von außen, von der Zirkumferenz der Venenwand, zu entsprechen.

Auffallend ist die Zerstörung des Endothels bei Varicocid in Form von Fokalschäden. Eine fokale Streuung der geschädigten Areale wurde von GOTTLOB und ZIMMER nach intravasaler Injektion zahlreicher schädigender Reagentien gesehen (74).

Erstaunlich ist, daß das Endothel nach Serumthrombosierung oft geschädigt ist. Wahrscheinlich ist die Endothelschädigung sekundär nach der Thrombosierung aufgetreten. MARTIN sah nach elektrischer Reizung kleiner Gefäße elektronenoptisch Schäden an Organellen von Endothelien (76). Die in dieser Arbeit lichtoptisch erhobenen Befunde am RINGER-durchströmten Gefäß sprechen nicht für eine primäre schwerere Schädigung des Endothels durch elektrischen Strom. Die Methode ist zwar weniger empfindlich als elektronenoptische Untersuchungen, führt aber - auch im Zusammenhang mit den Befunden bei der Serumthrombosierung - trotzdem zu der Annahme, daß die Ablagerung von Blutelementen primär, die beobachteten schweren Endothelläsionen sekundär sein dürften.

Der Vergleich mit menschlichen Thromben

Menschliche Thromben verfügen über eine definierbare histologische Struktur besonderer Ordnung. Der Abscheidungsteil geht allmählich in einen gemischten und schließlich reinen Gerinnungsteil über. Bei den hier experimentell erzeugten Thromben fehlt eine klare Gliederung in weißen Kopf und roten Schwanz völlig, die Thromben sind durchweg gemischt. Dagegen findet sich beim Varicocidthrombus - gelegentlich auch beim Serumthrombus der von LUDWIG angegebene Thrombusmantel aus Fibrinlamellen mit endothelartig eingelagerten Zellen (78).

Der Serumthrombus scheint für Thrombolyseversuche am meisten geeignet. Die Thrombosierung ist immer massiv. Die Erzeugung ist einfach und sicher. Das Serum läßt sich gut dosieren. Histologisch sind weiße und rote Anteile gleichmäßig vorhanden. Allerdings wird der Serumthrombus erst 24 Stunden später entnommen als die anders erzeugten Gerinnsel. Die Thrombosierung mit Varicocid ist gleichfalls immer sicher und in der Methodik am einfachsten. Für eine Markierung des Thrombus mit radioaktiven Isotopen ist sie besonders gut geeignet (LOTZ 77).

Zusammenfassung

1. An der Vena jugularis externa des Kaninchens wurden Thromben erzeugt mit:

   1. einem Verödungsmittel,
   2. homologem Serum,
   3. elektrischem Strom.

2. Trotz der unterschiedlichen Erzeugung der Thromben sind die Gerinnsel durchweg gemischt und nicht signifikant voneinander verschieden. Unterschiede finden sich erst bei der Betrachtung des Thrombus im Zusammenhang mit der Gefäßwand.

   Varicocid: Thrombus vorwiegend rot. Endothel von Venenwand und Klappe in Form von Fokalschäden zerstört.

   Serumthrombus: Thrombus gleichmäßig gemischt. Endothel der Wand teilweise geschädigt. Klappenendothel erhalten.

   Elektrischer Thrombus: Thrombus gemischt, Überwiegen der roten Anteile. Massive Wandschädigung. Endothel der Klappen ungeschädigt.

3. Die Frage einer primären Endothelschädigung bei elektrischer Thrombenerzeugung wurde durch elektrische Behandlung eines RINGER-durchströmten Gefäßes geprüft. Die Ergebnisse sprechen für eine Endothelschädigung, die sekundär nach Abscheidung von Blutelementen auftritt.

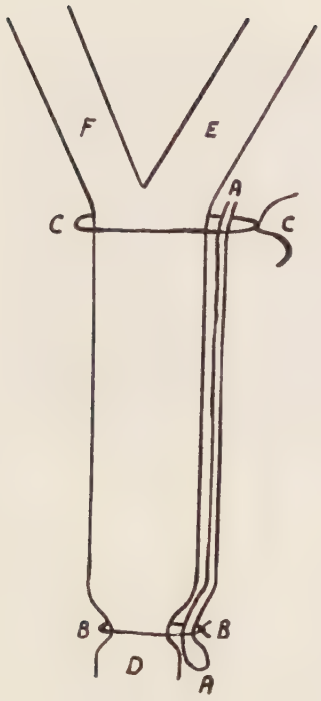
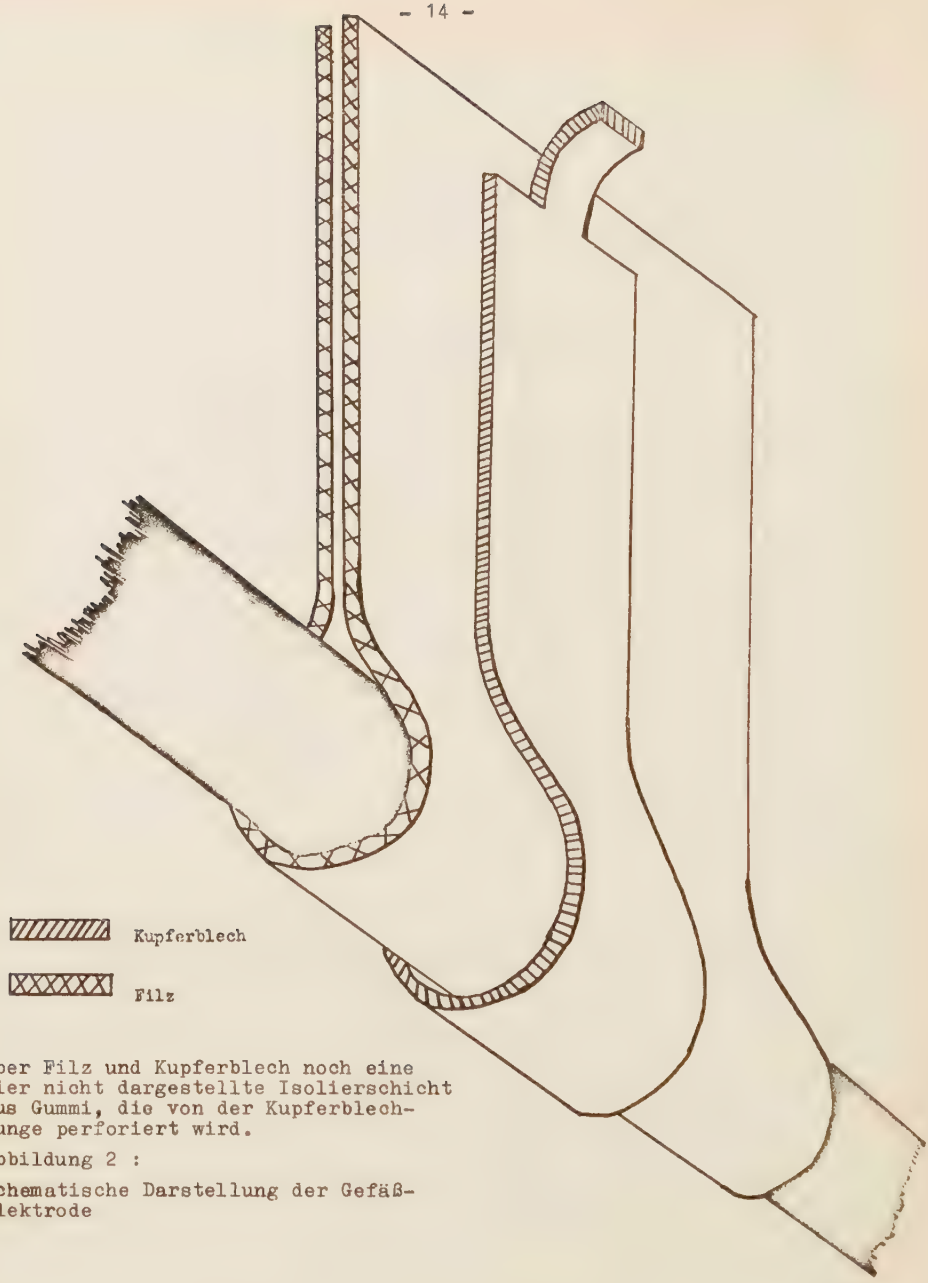


Abbildung 1 :

Schematische Darstellung zur Thrombenerzeugung mit homologem Serum

A - A Schlinge aus rostfreiem Stahldraht
B - B die darüber zugezogene proximale Ligatur
C - C die noch lose periphere Ligatur
D vena jugularis externa
E vena facialis anterior
F vena facialis lateralis



Über Filz und Kupferblech noch eine hier nicht dargestellte Isolierschicht aus Gummi, die von der Kupferblechzunge perforiert wird.

Abbildung 2 :

Schematische Darstellung der Gefäßelektrode

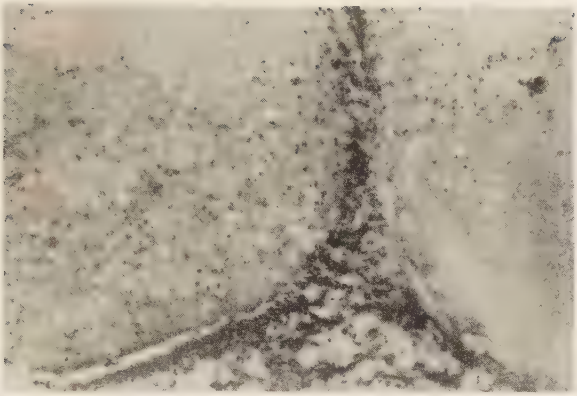


Abbildung 3 :
Varicocidthrombus
Vergrößerung : 1oo mal
1 = Venenklappe
2 = Gefäßwand
Fehlen von Endothelkernen über Venenklappe und Gefäßwand.

Abbildung 4 :
Serumthrombus
Vergrößerung : 1oo mal
1 = Venenklappe
2 = Gefäßwand
Endothel sowohl über der Gefäßwand als auch über der Klappe.

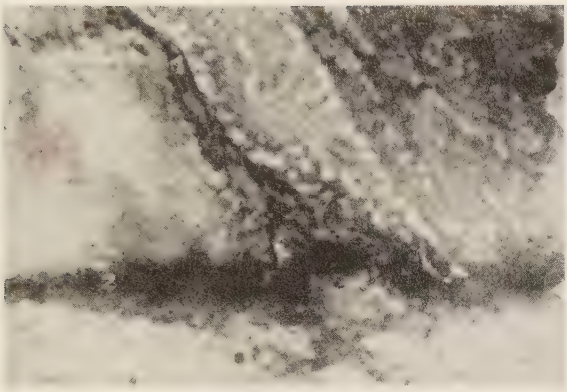


Abbildung 5 :
Elektrischer Thrombus
Vergrößerung : 1oo mal
1 = Venenklappe
2 = Gefäßwand
Deutliche Endothelkerne über der Klappe,
Fehlen des Endothels über der Gefäßwand.

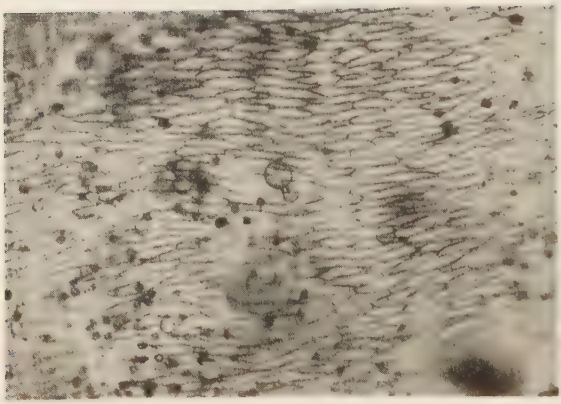


Abbildung 6 :

Endothelversilberung nach Behandlung einer Kaninchenvene 3o Minuten lang mit elektrischem Strom bei gleichzeitiger Durchströmung des Gefäßes mit RINGER-Lösung. Die Endothelversilberung zeigt weitgehend normale Endothelien.

Vergrößerung : 1oo mal

Herrn Prof.Dr.R.Gottlob bin ich für die freundliche Überlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof.Dr.P.Fuchsig danke ich, daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte.

Herrn Prof.Dr.R.Zenker danke ich für die Übernahme vorliegender Arbeit an die Universität München.

Literatur

1 Arroyave R., Vizcaino C., McDonald R., and Murga F.: Thrombosis as the cause of delayed death in dogs that survived acute circulatory failure. Surgery 47, 43o (196o).
2 Rowntree L.G. and Shionoya T.: Studies in experimental extracorporal thrombosis. J. Exper.Med., N.Y. 46, 7 (1927).
3 Best C.H., Cowan C., and McLean D.L.: Heparin and the formation of white thrombi. J. Physiol., London 92, 2o (1938)
4 Solandt D.Y. and Best C.H.: Timerelations of heparin action on blood clotting and platelet agglutination. Lancet 1, 1o42 (194o)
5 Zielonko J.: Über Entstehung der Hämorrhagien nach Verschluß der Gefäße. Arch. path. Anat., Berlin 57, 436 (1873).

6 Mandl F.: Blockade und Chirurgie des Sympathicus, Springer, Wien 1953
7 Lubnitzky S.: Zusammensetzung des Thrombus in Arterienwunden in den ersten fünf Tagen. Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig 19, 185 (1885).
8 Huggins C.E.: Blood vessel thromboplastins and early thrombosis after vascular operations. Surgery 48, 724 (196o)
9 Eberth J.C. und Schimmelbusch C.: Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden. Ferdinand Enke, Stuttgart 1888; Virchows Arch. path.Anat. 1o3, 39 (1886).
1o Zahn W.: Untersuchungen über Thrombose. Arch.path.Anat., Berlin 62, 81 (1875)
11 Rabinovitch J. and Pines B.: The effect of heparin on experimentally produced venous thrombosis. Surgery 14, 669 (1943)

12 Welch W.H.: The structure of white thrombi. Trans. Path. Soc., London 13, 281 (1887)

13 Friedman M., and Byers S.O.: Employment of polyethylene tubing for production of intra-arterial thrombi in rabbits and cats. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 1o6, 796 (1961).

14 Bizzozero J.: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Arch. path. Anat., Berlin 9o, 261 (1882).

15 Friedman M., Byers S.O., and Pearl F.: Experimental production of intraarterial and intravenous thrombi in the rabbit and rat. Amer.J. Physiol. 199, 77o (196o),

16 Groover M.E. and Clarke Stout: Elektrophoretic activity of arterial plasma and experimental thrombi. Angiology, Baltimore 16, 651 (1955)

17 Heard B.E.: An experimental study of thickening of the pulmonary arteries of rabbits produced by the organisation of fibrin. J. Path. Bact., London 64, 13 (1952)

18 Flexner S.: On thrombi composed of Agglutinated Red Blood Cirpuscles. J. Med. Res., Boston 8, 316 (19o2)

19 Loeb L. und Meyers M.K.: Zur Analyse der Entstehungsbedingungen der Thromben und Lebernekrosen nach intravenöser Injektion von Äther. Arch. path. Anat., Berlin 2o1, 78 (191o)

2o Naunyn B.: Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Tiere und ihre Folgen. Exper. Path. Pharmak. 1, 1 (1873)

21 Harrison C.V.: Experimental Pulmonary Arteriosclerosis. J. Path. Bact., London 6o, 289 (1948)

22 Pryce D.M., Pike C. and Gorril R.H.: A convenient method for producing embolic pulmonary lesions in rabbits. J. Path. Bact., London 62, 452 (195o)

23 Yatsushiro T.: Experimentelle Untersuchungen über die Thrombosefrage nebst Angabe einer einfachen Methode zur Koagulationsbestimmung des Blutes. Dtsch.Zschr. Chir. 125, 559 (1913)

24 Sandritter W.: Die Morphologie der Thrombolyse an experimentellen Abscheidungs- und Gerinnungsthromben und an menschlichen Thromben. Internationale Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954

25 Sandritter W., Bergerhoff H.D. und Kroker R.: Morphologische Untersuchung zur Wirkung von Heparin auf experimentelle Abscheidungsthromben. Frankf.Zschr. Path. 65, 342 (1954)

26 Johnson A. J. and Tillet W.E.: The lysis in rabbits of intravascular blood clots by the streptococcal fibrinolytic system (Streptokinase). J. Exper. Med., N.Y. 95, 449 (1952)

27 Grossi C.E., Clifton E.E., and Cannamela D.A.: Lysis of intravascular clots in rabbits with human plasmin. Blood, Baltimore 9, 31o (1954)

28 Reiner L.: Activity of anionic surface active compounds in producing vascular obliteration. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 62, 49 (1946)

29 Jewell P., Pilkington T. and Robinson B.: Heparin and Ethylbiscoumacetat in Prevention of Experimental Venous Thrombosis. Brit. Med. J. 1, 1o13 (1954)

3o Dietrich A.: Reaktive Thrombose im Tierversuch. Arch. path. Anat., Berlin 3o7, 281 (1941)

31 Dietrich und Schröder: Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung. Virchows Arch., path.Anat. 274, 425 (193o)

32 Holden W.D., Cameron D.B., Shea P.J. and Shaw B.W.: Trypsin and thrombin induced venous thrombosis and its prevention with dicoumarol, 3,3' methylenebis (4 Hydroxycoumarin). Surg. Gyn. Obstetr. , Chicago 88, 635 (1949)

33 Wrigth H.P., Kubik M.M. and Hayden M.: Influence of anticoagulent administration on the rate of recanalization of experimentally thrombosed veins. Brit. J. Surg. 4o, 163 (1952)

34 Innerfield I., Schwarz A. and Angrist A.: Intravenous trypsin - its anticoagulant, fibrinolytic and thrombolytic effects. J. Clin. Invest., Cincinnati 31, 1o49 (1952)

35 Gottlob R. and May R.: Experimental thrombosis similar to clinical conditions produced on the hindlegs of minor laboratory animals-angiology 5, 3o7 (1954)

36 Gottlob R. und May R.: Phlebographie und experimentelle Erzeugung von Thromben an den hinteren Extremitäten kleiner Versuchstiere. Verh. Dtsch.Ges. Kreisl.Forsch. 2o, 27o (1954)

37 Oguchi G., Matsuoka M., Ogihara Y., Miyazaka H., Murayama S., Yoshida S., Okamura H. and Jida T.: Expermimental Studies on Thrombosis Jap. Circ. J. 23, 417 (1956)

38 Sandritter W., Bergerhof H.D.: Morphologische Studien zur Fibrinolyse an experimentellen Gerinnungsthromben. Frankf.Zschr.Path. 65, 127 (1954)

39 Ambrus J. L., Ambrus C.M., Back W., Sokal J.E. and Collins C.L.: Clinical and experimental studies on fibrinolytic enzymes. Ann. N.Y. Acad.Sc. 68, 97 (1957)

4o Back N., Ambrus J.L., Simpson C.L. and Shulman S.: Effect of Streptokinase Activated Plasmin on Clots in Various Stages of Organization. J. Clin.Invest., Cincinnati 37, 864 (1958)

41 McLetchie N.G.B.: The pathogenesis of atheroma. Amer.J. Path. 28, 413 (1952)

42 Loeb L., Strickler A., und Tuttle L.: Über die Todesursache nach intravenöser Injektion von artfremdem Blutserum. Arch.path.Anat., Berlin 2o1, 5 (191o)

43 Feissly R.: La stabilité du fibrinogène in vivo. Compt. rend. Soc. biol. 92, 319 (1925)

44 Rabinovitch J.: The cause of death following intravenous injection of ox and dog serum into rabbits. Arch. Path. 7, 615 (1929)

45 Wessler S.: Studies in intravascular coagulation. I. Coagulation Changes in Isolated Venous Segments. J. Clin. Invest., Cincinnati 31, 1o11 (1952)

46 Wessler S.: Studies in intravascular coagulation II. A comparison of the effect of dicoumarol and heparin on clot formation in isolated venous segments. J. Clin. Invest., Cincinnati 32, 65o (1953)

47 Wessler S.: Studies in intravascular coagulation III. The pathogenesis of seruminduced venous thrombosis. J. Clin. Invest., Cincinnati 34, 647 (1955)

48 Wessler S.: Experimental intravascular thrombosis induced by serum fractions containing serum prothrombin conversion accelerator (SPCA). Fed. Proc., Washington 12, 152 (1953)

49 Scott, G.B. and Solis J.: Experimental venous thromboembolism. Brit. J. Exper. Path. 4o, 567 (1959)

5o Wessler S., Reimer S.M. and Sheps M.C.: Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum J. Appl. Physiol., Wash. 14, 943 (1959)

51 Bouvier C.A., Bang N.U. and Cliffton E.E.: Une méthode d' evaluation différentielle de la thrombolyse in vivo. Schweiz. med.Wschr. 9o, 1246 (196o)

52 Deykin D., Wessler S. and Reimer S.M.: Evidence for an antithrombic effect of dicoumarol. Amer. J. Physiol. 199, 1161 (196o)

53 Marin H.M., and Stefanini M.: Experimental production of phlebothrombosis. Surg. Gyn. Obstetr. Chicago 11o, 263 (19o6)

54 McGandy R.B., Gotsis A. and Hegsted D.M.: Observations on the role of lipids in serum-induced intravascular thrombosia. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 1o5, 315 (196o)

55 Lutz B.R., Fulton G.P. and Akers R.P.: White thromboembolism in the hamster cheek pouch after trauma, infection and neoplasia. Circulation, Baltimore 3, 339 (1951)

56 Sawyer P.N. and Pate J.W.: Bioelectric phenomena as an etiologic factor in intravascular thrombosis. Amer. J. Physiol. 175, 1o3 (1953)

57 Sawyer P.N. and Pate J.W.: Electric potential differences across the normal aorta and aortic grafts of dogs. Amer. J. Physiol. 175, 113 (1953)

58 Eisner G.M., Berrian J.H., Carter E.L., Huggins C.E. and Sewell W.H.: Electric potential across the aorta of dogs. Amer. J. Physiol. 189, 587 (1957)

59 Williams R.D. and Carey L.C.: Studies in the production of "Standard" venous thrombosis. Ann. Surg., Philadelphia 149, 381 (1959)

6o Schwartz S.J.: Prevention and production of thrombosis by alterations in electric environment. Surg. Gyn. Obstetr. Chicago 1o8, 533 (1959)

61 Williams R.D. and Elliot D.W.: The effects of heparin and coumarin derivatives on a standardized intravenous thrombosis. Surg.Forum 9, 138 (1958)

62 Callahan A.B., Lutz B.R., Fulton G.P. and Degelman J.: Smooth muscle and thrombus tresholds to unipolar stimulation of small blood vessels. Angiology 2, 35 (196o)

63 Carey L.C. and Williams R.D.: Comparative effects of dicoumarol, tromexen and heparin on thrombus propagation. Ann. Surg., Philadelphia 152, 919 (196o)

64 Sawyer P.N., Suckling E.E., Wesolowski S.A.: Effect of small electric currents on intravascular thrombosis in the visualized rat mesentery. Amer. J. Physiol. 198, 1006 (1960).

65 Strutz W.A., Cowes C.M., Bondar G.T. and Mackenzie W.C.: The effect of muscle stimulation on hind limb blood flow and on experimentally produced venous thrombosis. Surg.Forum 10, 428 (1960)

66 Bradham R.R. and Lee W.H., jun.: Dissolution effect of human fibrinolysin on preformed venous thrombi in dogs. Surg.Gyn. Obstetr.,Chicago 112, 295 (1961)

67 Lee W.H. jun., Bradham R.R., Threat B. and Davenport C.: Evaluation of the dissolution effect of fibrinolysin (Plasmin) on induced vascular microthrombi. Surgery 50, 812 (1961)

68 Abramson H.A.: Amer. J. Med. Sc. 167, 702 (1924)

69 Abramson H.A.: The influence of a low electromotive force on the electrophoresis of lymphocytes of different ages. J. Exper. Med., N.Y. 41, 445 (1925)

70 Abramson H.A.: The mechanism of the inflammatory Process. I. The electrophoresis of the blood cells of the hourse and its relation to leucocyte emigration. J. Exper. Med., N.Y. 46, 987 (1927)

71 Abramson H.A.: The mechanism of inflammatory Process. II. Concerning the adhesive force of one pseudopod of a frog leucocyte emigration. J. Exper. Med., N.Y. 46, 1003 (1927)

72 Abramson H.A., Moyer L.S. and Gorin M.H.: Electrophoresis of Proteins. Reinhold, New York 1942

73 Roulet: Methoden der pathologischen Histologie.Springer, Stuttgart 1948

74 Gottlob R. und Zinner G.: Die Bestimmung der endothelschädigenden Wirkungen injizierbarer Lösungen. Der Einfluß des osmotischen Druckes und des pH. Wien. klin. Wschr. 77, 149 (1965).

75 Gottlob R. und Schlobies M.: Über die Einwirkung von Verödungsmitteln auf die Endothelien. Med. Welt 17, 1225 (1966)

76 Martin M.: Thrombusbildung und Thrombolyse im Tierexperiment. Vital - Licht- und elektronenoptische Befunde, Zentralblatt für Phlebologie 6., 352 (1967)

77 Lotz W.: Die experimentelle Erzeugung von radioaktiven Thromben unter Verwendung von hitzegeschädigten, ^{51}Cr-markierten Erythrozyten. Klin.Med., Wien 3, 1oo (1967)

78 Ludwig H.: Thrombolyse durch Streptokinase Dtsch.med.Wschr. 89, 11o5 (1964).

L e b e n s l a u f

Ich heiße Marion GRÖBER und wurde am 12. März 1943 in Leipzig geboren. Mein Vater, Wolfgang Gröber, ist Betriebsleiter einer kunststoffverarbeitenden Firma mit staatlicher Beteiligung in Merseburg. Meine Mutter Erika, geb. Elzner, ist Hausfrau. Mein Bruder Stefan ist noch Schüler.

1949 kam ich in Leipzig zur Grundschule. Ich wurde 1957 konfirmiert. Im gleichen Jahr schloß ich den Besuch der Grundschule mit "Auszeichnung" ab und wurde zum neusprachlichen Zweig der Oberschule zugelassen. Im 11. und 12. Schuljahr erhielt ich eine Lehrausbildung als Kernmacher in einer Gießerei. Im Juni 1961 bestand ich die Reifeprüfung an der Max-Klinger-Schule in Leipzig mit dem Zeugnis "Gut".

Im September 1961 bekam ich die Aufenthaltserlaubnis für die Deutsche Bundesrepublik aufgrund eines Rechtsanspruches. Ich erhielt den Flüchtlingsausweis C und darf daher Ausbildungshilfe nach dem Lastenausgleichsgesetz beanspruchen.

An der Luitpold-Oberrealschule in München habe ich am Sonderkurs teilgenommen und die zum Studium in der Bundesrepublik erforderliche Ergänzungsprüfung im Juli 1962 abgelegt.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich in München Medizin zu studieren. Dort bestand ich im Oktober 1963 das Vorphysikum und im April 1965 das Physikum, beide Prüfungen mit dem Gesamturteil "Gut". Im Wintersemester 1965/66 und im Sommersemester 1966 setzte ich meine Studien in Wien fort. Im Wintersemester 1966/67 war ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Seit dem Sommersemester 1967 studiere ich wieder in München und möchte hier im Frühjahr 1968 das Staatsexamen ablegen und promovieren.